

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171869

(43) 公開日 平成11年(1999)6月29日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 233/68

識別記号

F I
C 0 7 D 233/68

審査請求 未請求 請求項の数 6 FD (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平9-362247

(22) 出願日 平成9年(1997)12月10日

(71) 出願人 000004101

日本合成化学工業株式会社

大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号

梅田スカイビル タワーイースト

(72) 発明者 川田 成利

大阪府茨木市室山2丁目13番1号 日本合成化学工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 平田 和正

大阪府茨木市室山2丁目13番1号 日本合成化学工業株式会社中央研究所内

(54) 【発明の名称】 N-アルキルイミダゾール類の製造法

(57) 【要約】

【課題】 室温条件下でも円滑に反応が進みかつ収率良く目的物が得られるN-アルキルイミダゾール類の工業的な製造法を提供することを目的とする。

【解決手段】 イミダゾール類を有機溶媒中で比表面積が0.6m²/g以上のアルカリ粒子の存在下にN-アルキル化剤と反応させる。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】イミダゾール類を有機溶媒中で比表面積が $0.6\text{ m}^2/\text{g}$ 以上のアルカリ粒子の存在下にN-アルキル化剤と反応させることを特徴とするN-アルキリミダゾール類の製造法。

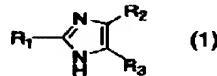
【請求項2】アルカリ粒子が炭酸カリウム粒子あるいは炭酸ナトリウム粒子であることを特徴とする請求項1記載のN-アルキリミダゾール類の製造法。

【請求項3】アルカリ粒子として、粒径が $74\mu\text{m}$ 以下のものが 50% 重量以下の組成のものを使用することを特徴とする請求項1あるいは2記載のN-アルキリミダゾール類の製造法。

【請求項4】N-アルキル化剤がベンジルハライド類であることを特徴とする請求項1～3いずれか記載のN-アルキリミダゾール類の製造法。

【請求項5】イミダゾール類が、下記一般式(1)で示される化合物であることを特徴とする請求項1～4いずれか記載のN-アルキリミダゾール類の製造法。

【化1】



(但しR₁は水素またはアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、あるいはこれらの置換基の水素がハロゲンで置換されたもの、R₂、R₃は水素またはアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、あるいはこれらの置換基の水素がハロゲンで置換されたものおよびハロゲン、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ヒドロキシメチル基のいずれかを示す。)

【請求項6】上記一般式(1)のイミダゾール類が2-アルキル-4-ハロゲノ-5-ホルミリミダゾールであることを特徴とする請求項5記載のN-アルキリミダゾール類の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、イミダゾール類からN-アルキリミダゾール類を工業的有利に製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】2-アルキル-4-ハロゲノ-1-(4-ハロゲノベンジル)-5-ホルミリミダゾール等のN-アルキリミダゾール類は、利尿剤、降圧剤などの医薬品の原料として有用であり、J. Org. Chem., 59, 6391-6394 (1994)には、2-n-ブチル-4-クロロ-5-ホルミリミダゾールを、N, N-ジメチルアセトアミド中、-10°Cで粉末状の炭酸カリウムと共に4-ブロモベンジルプロマント反応させてベンジル化する方法が開示されている。

10

20

30

40

【発明が解決しようとする課題】

【0003】しかしながら、この方法を用いた時の収率は93%とかなり高収率ではあるが、粉末状の炭酸カリウムは取り扱い時に飛散しやすく、吸湿性も高くなるという欠点があり、工業的規模の実施においては必ずしも有利であるとは言えない。

【0004】本発明は、このような背景下において、取り扱いが容易な薬剤を用いて、円滑に反応が進みかつ収率良く目的物が得られるN-アルキリミダゾール類の工業的な製造法を提供することを目的とするものである。本発明者らは、アルカリ粒子の形状や性状等がN-アルキリミダゾールの収率に大きな影響を及ぼすという知見にもとづき、アルカリ粒子の粒径や比表面積を詳細に解析した。その結果、市販の粒状のアルカリ、例えば、粒状炭酸カリウムを用いて反応を実施すると、収率が40～50%程度で反応が進行しなくなること、又、前述した粉末状の炭酸カリウムの比表面積がせいぜい $0.5\text{ m}^2/\text{g}$ 程度であることが明らかになり、かかる点での工夫が目的物の収率を左右することが判明した。

【0005】

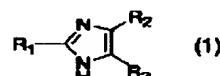
【課題を解決するための手段】本発明のN-アルキルホルミリミダゾール類の製造法は、イミダゾール類を有機溶媒中で比表面積が $0.6\text{ m}^2/\text{g}$ 以上のアルカリ粒子の存在下にN-アルキル化剤と反応させることを特徴とするものである。

【0006】

【発明の実施の形態】以下本発明を詳細に説明する。

【0007】出発物質であるイミダゾール類としては、イミダゾール環を構造式中に含むものであれば、いかなるものでもよいが、下記一般式(1)で示される化合物であることが好ましい。

【化2】



(但しR₁は水素またはアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、あるいはこれらの置換基の水素がハロゲンで置換されたもの、R₂、R₃は水素またはアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、あるいはこれらの置換基の水素がハロゲンで置換されたものおよびハロゲン、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ヒドロキシメチル基のいずれかを示す。)

R₁として好ましくは、炭素数2～10のアルキル基、なかんずくn-ブチル基が重要である。R₂として好ましくは、塩素、ブロムなどのハロゲン、なかんずく塩素である。R₃として好ましくは、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、なかんずくホルミル基である。

【0008】有機溶媒としては、たとえば、N, N-ジ

3

メチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトンなどの非ハロゲン系溶媒、二塩化エタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒などが用いられるが、非ハロゲン系溶媒が好ましく用いられ、更に好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミドである。

【0009】N-アルキル化剤としては、ベンジルハライド類、例えば、ベンジルハライド、o-ハロベンジルハライド、m-ハロベンジルハライド、p-ハロベンジルハライド、o-アルキルベンジルハライド、m-アルキルベンジルハライド、p-アルキルベンジルハライド、o-アルコキシカルボニルベンジルハライド、m-アルコキシカルボニルベンジルハライド、o-アリールベンジルハライド、m-アリールベンジルハライド、p-アリールベンジルハライド、o-シアノベンジルハライド、m-シアノベンジルハライド、p-シアノベンジルハライド、o-ハロメチル安息香酸、m-ハロメチル安息香酸、p-ハロメチル安息香酸などがあげられ、ハライドはプロマイド、クロライドまたはアイオダイドであることが望ましい。

【0010】本発明では、イミダゾール類を有機溶媒中でN-アルキル化剤と反応させるにあたり、比表面積が $0.6\text{ m}^2/\text{g}$ 以上のアルカリ粒子を存在させることを最大の特徴とするもので、アルカリ粒子としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等の粒子が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム粒子、炭酸ナトリウム粒子が用いられる。比表面積として好ましくは $0.9\sim1.9\text{ m}^2/\text{g}$ である。尚、比表面積は、BET法により測定した。

【0011】該アルカリ粒子の粒径については、特に限定されないが、微粉の量が少ないと取り扱いが容易となるので好ましい。具体的には、 $74\mu\text{m}$ 以下（標準ふるい200メッシュバス）の粒子が50重量%以下であることが好ましく、さらには30重量%以下である。^{74*}

* μm 以下の粒子が50重量%を越えると、取り扱い時に飛散しやすく、また吸湿性が大きいので好ましくない。該表面積をもつアルカリ粒子は、通常のアルカリ粒子を溶融し、発泡させながら乾燥して、多孔質のものを得る等の方法で処理することにより得られる。

【0012】イミダゾール類とN-アルキル化剤との使用割合は、基本的には等モルとするが、等モルでなくても過剰でも反応自体は進むので、前者1モルに対し後者 $0.8\sim5$ モル程度、殊に $0.9\sim1.5$ モル程度までは工業的方法として許容できる。アルカリ粒子の使用割合は、イミダゾール類1モルに対し、通常は $1\sim10$ モル、更には $1.01\sim2$ モルとすることが好ましい。

【0013】有機溶媒の使用量は、系の円滑な攪拌が達成できる限りにおいて適宜に定められるが、イミダゾール類、アルカリ粒子、N-アルキル化剤の合計量1重量部に対し、 $1\sim200$ 重量部、殊に $5\sim50$ 重量部とするのが通常である。仕込み方法としては特に限定されないが、通常不活性ガス雰囲気下あるいは空気雰囲気下、イミダゾール類とN-アルキル化剤を有機溶剤に溶解した後、アルカリ粒子を5分～5時間で仕込み、 $-20\sim50^\circ\text{C}$ にて更に1～8時間程度反応させる。

【0014】反応後の反応混合物からの目的物の単離は、当業者にとっては慣用の種々の手段を採用することができる。一例をあげると、反応混合物に加水して析出する結晶を回収したり、反応混合物を濃縮してから、水および適当な有機溶剤を加え、相分離したものから有機層を分液してそれを水洗する方法が採用される。

【0015】

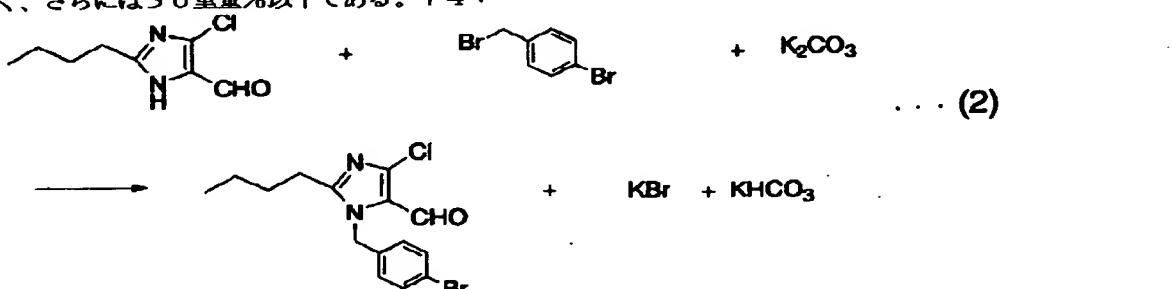
【実施例】次に実施例をあげて本発明をさらに説明する。

実施例1

2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-ブロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾールの製造

【0016】本実施例は以下の反応式によって示される。

【化3】



【0017】2-n-ブチル-4-クロロ-5-ホルミルイミダゾール 31.0 g (0.166 mol)、p-ブロモベンジルブロマイド 1.5 g (0.166 mol)

※ル)を 200 ml のN,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)に溶解し、 -10°C に冷却後、比表面積 $1.5\text{ m}^2/\text{g}$ 、粒径 $74\mu\text{m}$ 以下の粒子の含有率が30重量

%の炭酸カリウム粒子23.7g(0.168m²/g)を10分かけて-10~-5°Cに保ちながら加え、-10°Cで2時間攪拌し、室温にまで昇温し、2時間攪拌して反応を完結させた後(反応は空気雰囲気下に行つた)、反応液を沪過し、沪液を0°Cに冷却し、15°Cの水320mlを加水し、析出した結晶を沪過して、純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール55.8gを得た(収率98.0%)。

【0018】実施例2

実施例1における炭酸カリウム粒子の替わりに比表面積1.5m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が40重量%の炭酸カリウム粒子を同量用いて同様に実施した。純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール55.8gを得た(収率98.0%)。

【0019】実施例3

実施例1における炭酸カリウム粒子の替わりに比表面積1.5m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が60重量%の炭酸カリウム粒子を同量用いて同様に実施した。純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール54.1gを得た(収率95.0%)。

【0020】実施例4

実施例1における炭酸カリウム粒子の替わりに比表面積1.5m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が30重量%の炭酸ナトリウム粒子を同モル用いて同様に実

施した。純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール55.8gを得た(収率98.0%)。

【0021】実施例5

実施例1における炭酸カリウム粒子の替わりに比表面積1.5m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が30重量%の硝酸カリウム粒子を同モル用いて同様に実施した。純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール54.1gを得た(収率95.0%)。

【0022】比較例1

実施例1における炭酸カリウム粒子の替わりに比表面積0.56m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が60重量%の炭酸カリウム粒子を同量用いて同様に実施した。炭酸カリウム粒子の仕込み時に、炭酸カリウム粒子が飛散して作業性が悪かったが、同様に実施して、純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール52.6gを得た(収率92.5%)。

【0023】比較例2

実施例1における炭酸カリウムの替わりに比表面積0.22m²/g、粒径74μm以下の粒子の含有率が30重量%の炭酸カリウム粒子を同量用いて同様に実施した。純度99.8%の2-n-ブチル-4-クロロ-1-(4-プロモベンジル)-5-ホルミルイミダゾール26.7gを得た(収率47.0%)。

【手続補正書】

【提出日】平成10年12月18日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項6

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項6】上記一般式(1)のイミダゾール類が2-アルキル-4-ハロー-5-ホルミルイミダゾールであることを特徴とする請求項5記載のN-アルキルイミダゾール類の製造法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正内容】

【0002】

【従来の技術】2-アルキル-4-ハロー-1-(4-ハローベンジル)-5-ホルミルイミダゾール等のN-アルキルイミダゾール類は、利尿剤、降圧剤などの医薬品の半として有用であり、J. Org. Chem., 5

9, 6391-6394(1994)には、2-n-ブチル-4-クロロ-5-ホルミルイミダゾールをN,N-ジメチルアセトアミド中、-10°Cで粉末状の炭酸カリウムと共に4-プロモベンジルプロマイドと反応させてベンジル化する方法が開示されている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正内容】

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明のN-アルキルイミダゾール類の製造法は、イミダゾール類を有機溶媒中で比表面積が0.6m²/g以上のアルカリ粒子の存在下にN-アルキル化剤と反応させることを特徴とするものである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

(5)

【補正内容】

【0009】N-アルキル化剤としては、ベンジルハライド類、例えば、ベンジルハライド、o-ハロベンジルハライド、m-ハロベンジルハライド、p-ハロベンジルハライド、o-アルキルベンジルハライド、m-アルキルベンジルハライド、p-アルキルベンジルハライド、p-アルコキシカルボニルベンジルハライド、p-ド、o-アルコキシカルボニルベンジルハライド、m-アルコキ

カルボニルベンジルハライド、o-アリールベンジルハライド、m-アリールベンジルハライド、p-アリールベンジルハライド、o-シアノベンジルハライド、m-シアノベンジルハライド、p-シアノベンジルハライド、m-ハロメチル安息香酸、m-ハロメチル安息香酸、p-ハロメチル安息香酸などがあげられ、ハライドはプロマイド、クロライドまたはアイオダイドであることが望ましい。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.